

Conceptos de partida en torno a la inmunoterapia y las terapias avanzadas

Manel Juan

Servei d'Immunologia - CDB, Hospital Clínic de Barcelona.

Responsable de la Plataforma d'Immunoteràpia HSJD-HCB. Universitat de Barcelona.

Fundació de Recerca Clínic Barcelona - IDIBAPS, Barcelona

Resumen

Las terapias avanzadas, y en particular la inmunoterapia, son ya una realidad y una revolución presente en el tratamiento del cáncer. Estas terapias, que se basan en el sistema inmunitario propio de cada paciente, ofrecen ventajas significativas en términos de especificidad y durabilidad. A medida que continuemos avanzando con estas propuestas, deberemos adaptar nuestras estrategias terapéuticas para aprovechar al máximo las innovaciones, con el objetivo de brindar a los pacientes opciones de tratamiento más efectivas y seguras. Entre las terapias avanzadas, aquellas que se centran en modular, cambiar o mejorar el sistema inmunitario (inmunoterapia) se concretan en un cada vez mayor número de propuestas útiles y ya contrastadas (incluso con aprobaciones de mercado por parte de las agencias regulatorias). Aunque hay planteamientos basados en modificaciones sobre células del donante, la mayoría se basan en las propias células del paciente.

Palabras clave: terapias avanzadas, inmunoterapia celular adoptiva, linfocitos.

En la actualidad, los avances en el campo de la medicina y la biotecnología nos están brindando un nuevo horizonte en el tratamiento de las enfermedades, y específicamente en el abordaje del cáncer. Uno de los conceptos fundamentales que guían estos progresos es el de las «terapias avanzadas». Al hablar de estas, nos referimos a un conjunto de herramientas terapéuticas que representan un cambio conceptual significativo en comparación con las terapias tradicionales. Cuando hablamos de terapias avanzadas en un contexto global, nos referimos a un conjunto de herramientas terapéuticas conceptualmente distintas de lo que históricamente se consideraron terapias convencionales (fármacos, terapias físicas e incluso cirugía).

El término «avanzadas» nos evoca a menudo la biología molecular y la genética, pero en el contexto de las terapias avanzadas aludimos principalmente a la terapia celular, la terapia génica y la terapia tisular. Estas terapias avanzadas incluyen combinaciones de dichos enfoques terapéuticos principales y otras

herramientas innovadoras, pero aquí nos centraremos en la inmunoterapia, en particular en su aplicación en el tratamiento del cáncer.

Como su propio nombre indica, la inmunoterapia consiste en el tratamiento a través del sistema inmunitario de cada individuo. Su función es cambiar o mejorar este sistema inmunitario con elementos externos, pero la base radica en el sistema inmunitario propio de cada paciente. En muchas aproximaciones de inmunoterapia, el funcionamiento intrínseco del sistema inmunitario es esencial, y este enfoque sin duda se plantea como un desafío conceptual para quienes han trabajado en los tratamientos convencionales que buscan actuar directamente sobre el problema (en el cáncer, las células tumorales).

Así pues, conviene tener claro que, hasta ahora, la mayoría de las terapias convencionales se centraban en actuar directamente sobre las células tumorales desde el exterior, utilizando cirugía, fármacos y tratamientos físicos. Sin embargo, la inmunoterapia introduce un cambio conceptual fundamental: se basa en activar o restaurar el sistema

inmunitario del paciente, lo que implica una perspectiva interna. Si bien la terapia celular, la terapia génica y la terapia tisular son los tipos reconocidos de terapias avanzadas, cuando se concretan en forma de inmunoterapia plantean la utilización de células y tejidos del sistema inmunitario para promover una respuesta inmunitaria contra el cáncer. Esto representa un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer, ya que busca restaurar la función natural del sistema inmunitario del paciente, que generalmente existe en la mayoría de los casos.

Además, la inmunoterapia tiene la ventaja de que es interna y perdurable en el tiempo. A diferencia de los tratamientos que se administran desde el exterior, la inmunoterapia se basa en la funcionalidad interna del sistema inmunitario del paciente, y este equilibrio puede mantenerse a lo largo de la vida.

La especificidad es otro aspecto destacado, ya que la inmunoterapia permite una dirección precisa de la respuesta inmunitaria, lo que la diferencia de otros tratamientos. Esto lleva a una respuesta altamente

específica y la capacidad de dirigir la respuesta a elementos concretos, lo que es particularmente importante en el tratamiento del cáncer.

La evolución de las terapias avanzadas se asemeja en cierto modo a la evolución de la democracia. Así, de manera parecida a lo que ocurre con la democracia, que ha evolucionado para adaptarse a las necesidades cambiantes de la sociedad, las terapias avanzadas deben ser gestionadas adaptándose a sus características para que sean exitosas. La estructura actual de estas terapias se basa en conocimientos previos, pero debemos estar dispuestos a adaptarnos y evolucionar, ya que la medicina está en constante desarrollo.

Dentro de las terapias avanzadas se han desarrollado varios enfoques, como la terapia celular, la terapia con linfocitos infiltrantes de tumor y la terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR), que se basa en la modificación genética de las células del sistema inmunitario. Estos enfoques están revolucionando el tratamiento del cáncer y ofrecen opciones efectivas para combatir la enfermedad.

La gestión clínica y la regulación de estos tratamientos son esenciales para garantizar su calidad y seguridad. Además, la investigación clínica y básica desempeña un papel fundamental en la expansión de las terapias avanzadas y en su evolución continua.

Planteo aquí un análisis DAFO (Debilidades, Amenazas, Fortalezas y Oportunidades) que resumo en los siguientes puntos principales para cada «cuadrante» de análisis:

- Debilidades (en relación a conceptos asociados a la «inmunología»):
 - Hay «mucho conocido», pero «muchísimo más por conocer».
 - Existen pocos «inmunólogos» y pocos centros dedicados a la inmunoterapia.
 - Amplísima interrelación («en red») y complejidad en las interacciones moleculares del sistema inmunitario.
 - Grandísima variabilidad interpersonal.
 - Características que hacen valorarla como una «terapia alternativa», no una «terapia clásica».

- Falta de métodos de monitorización eficaz y predictivos de la inmunoterapia.
- Unos muy altos costes de producción.
- Amenazas («entorno»):
 - La normativa «farmacológica» no se adapta a la realidad de la inmunoterapia.
 - Las restricciones presupuestarias generales en un área con amplias capacidades de expansión.
 - Los «intereses» de la industria farmacéutica no suelen coincidir con las necesidades de introducción de estas terapias.
 - Los «temores» extendidos ante la complejidad y lo que supone como «nuevo paradigma terapéutico».
- Fortalezas (en relación a la «inmunología»):
 - Se basa en elementos ya existentes («naturales») en los propios pacientes.
 - En general estas terapias tienen una «alta bioseguridad» en su aplicación.

- Permite plantear la capacidad y el potencial de «multiintervención» (combinaciones).
- Es una de las más evidentes «medicinas personalizadas» que se pueden desarrollar.
- Oportunidades («entorno»):
 - Hay una evidente necesidad de «reorientar la estrategia terapéutica» ante la crisis económica y sanitaria.
 - Hay una «percepción general positiva» sobre el potencial del sistema inmunitario (en especial después de la vacunación durante la pandemia de COVID-19), lo que se plantea como un elemento definitorio de salud.

En resumen, las terapias avanzadas, y en particular la inmunoterapia, son ya una realidad y una revolución presente en el tratamiento del cáncer. Estas terapias, que se basan en el sistema inmunitario interno de cada paciente, ofrecen ventajas significativas en términos de especificidad y durabilidad. A medida que continuemos avanzando con estas propuestas, deberemos adaptar nuestra estrategia terapéutica para aprovechar al máximo las innovaciones, con el objetivo de brindar a los pacientes opciones de tratamiento más efectivas y seguras.

Sin duda, las ponencias presentadas en esta Monografía ilustran la situación actual y plantean soluciones a los retos de futuro que se irán definiendo al mismo tiempo que se concretan los avances.